

2,4-二氨基-5-氟-6-取代苄氨基喹唑啉的合成及生物活性

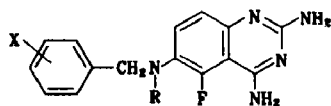
蒙小英 刘进前 张秀平 陈秀华 余爱珍 戴祖瑞*

(上海医药工业研究院,上海 200437)

摘要 本文报道 2,4-二氨基-5-氟-6-取代苄氨基喹唑啉类化合物的合成及抗疟、抗肿瘤和抗菌活性,这类化合物的合成是由 5-氟-2,4,6-三氨基喹唑啉(6a)与取代苯甲醛缩合成 Schiff 碱,然后经还原、甲酰化、亚硝化或甲基化制得。5-氟-2,4,6-三氨基喹唑啉(6a)尚未见文献报道,由 5-氟-2,4-二氨基喹唑啉(4)经硝化生成异构体 5a 和 5b,分离得 5a 后再经还原制得。经对伯氏疟原虫 *Plasmodium berghei* 抑制性治疗筛选,有 6 个化合物 I_{2,4,5,6} 和 II_{5,6} 以每日 1 mg·kg⁻¹,给药 4 天,抑制率为 100%;体外抗肿瘤活性以 I₄ 最强,对 L₁₂₁₀ 白血病细胞的 IC₅₀ 为 9.86×10⁻⁴ μg·ml⁻¹,优于氨甲蝶呤(MTX);经对 18 种常见菌进行体外筛选,发现对肺炎双球菌 *Diplococcus pneumoniae* 活性较好。

关键词 氨基喹唑啉; 5-氟-2,4,6-三氨基喹唑啉; 抗疟活性; 抗肿瘤活性; 抗菌活性

作者曾报道在具有抗疟和抗肿瘤作用的 2,4-二氨基-6-取代苄氨基喹唑啉类化合物的 5 位引入氟和甲基后,一般均能增强其生物活性^(1~3)。氟原子半径小和氢相似,电负性高。在分子中能影响电子云分布,许多药物分子中引入氟原子后能增加其在体内的吸收和运转速度,具有独特的生理特性。设想在 5 位引入氟原子合成一系列具有下列通式的化合物,以期找到疗效更好的抗疟和抗肿瘤新药。



X=H; 卤素; 烷氧基

R=H(I); CHO(II)

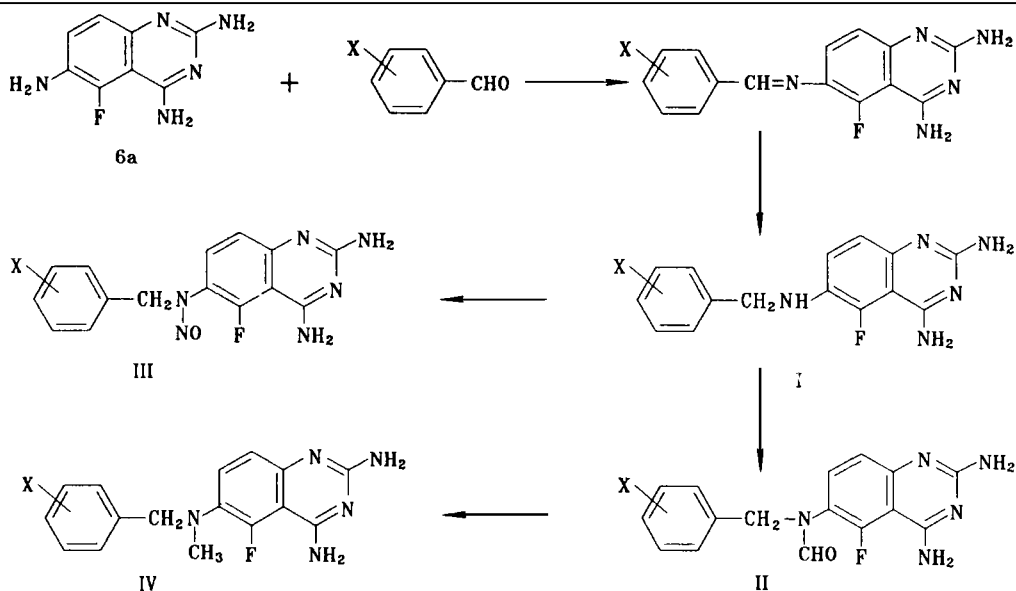
NO(III); CH₃(IV)

这类化合物的合成是将 5-氟-2,4,6-三氨基喹唑啉(6a)和取代苯甲醛缩合成 Schiff 碱,经 NaBH₄/乙醇还原生成相应的氨基物(I_{1~3}),唯苯环上的取代基为烷氧基时还原较困难,需用 Pd-C/HOAc 加氢还原。I_{1~6} 在甲酸中回流可制得 N-甲酰化物(II_{1~6}) 但 I₇ 在同样条件下反应制成的 II₇ 含杂质多难于纯化,我们采用 HCOOH/Ac₂O 常温甲酰化制得。亚硝化 I, 需用过量 NaNO₂ 才能得到 III_{1~5}, 这些样品必需充氮保存,否则易于分解变色,而苄基上取代基为氟、甲氧基和亚甲二氧基的样品在溶剂中室温即分解,未获得纯品。II 用无水 AlCl₃-KBH₄-THF 还原体系还原,制得 2,4-二氨基-5-氟-6-[(N-甲基-取代苄基)氨基]喹唑啉(IV),合成路线见图 1。

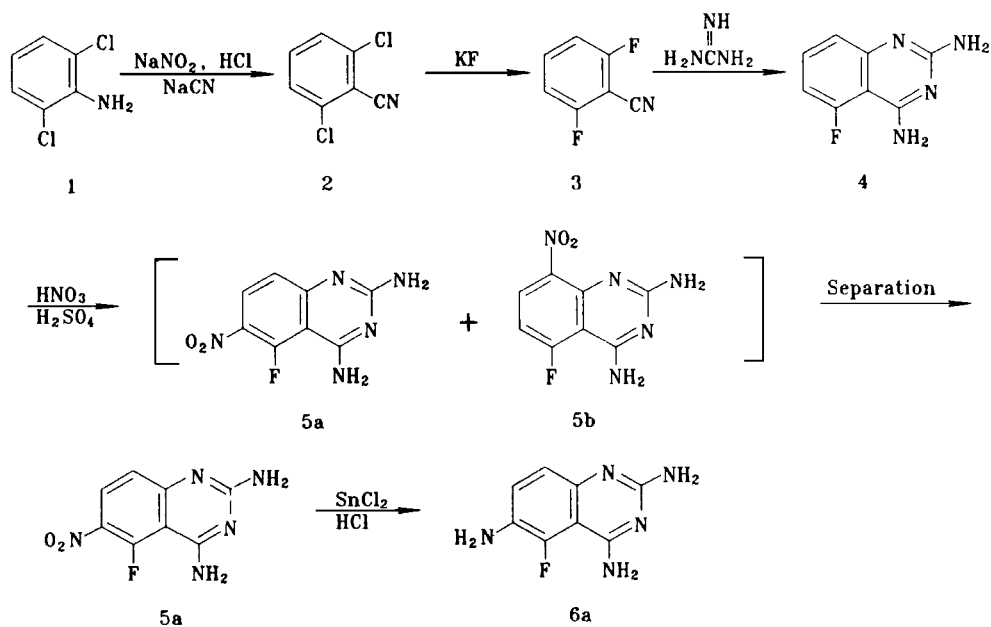
母核 5-氟-2,4,6-三氨基喹唑啉(6a)的合成是以 2,6-二氯苯胺为原料,经重氮化、氰化⁽⁴⁾、氟代⁽⁵⁾、环合⁽⁶⁾制得 5-氟-2,4-二氨基喹唑啉(4),然后用 HNO₃/H₂SO₄ 硝化可得 2,4-二氨基-5-氟-6-硝基喹唑啉(5a)和 2,4-二氨基-5-氟-8-硝基喹唑啉(5b)。5a 和 5b 的混合物经 DMA 重结晶分离可得到 5a 纯品,未获得 5b 纯品。还原 5a 即得 5-氟-2,4,6-三氨基喹唑啉(6a),合成路线见图 2。

本文于 1993 年 3 月 30 日收到。

* 现址:第二军医大学,上海 200433



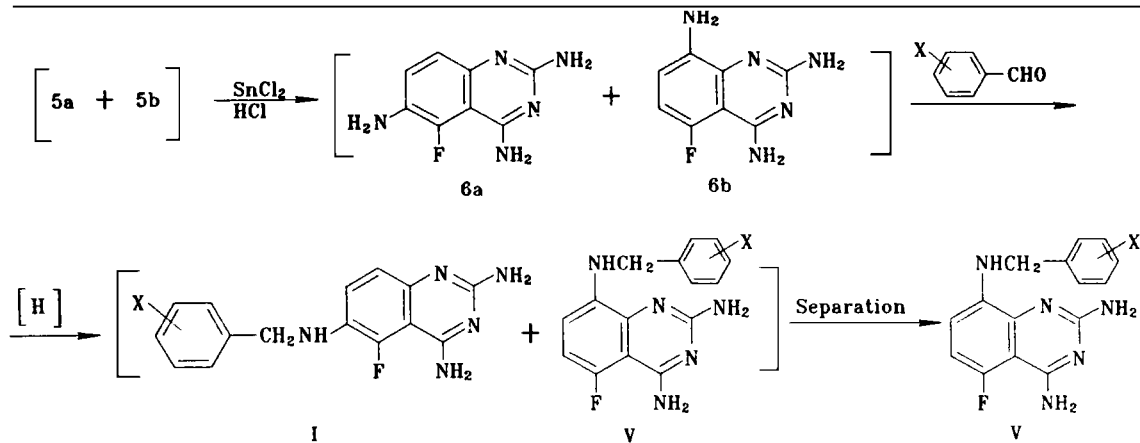
Scheme 1 Route of synthesis of 2,4-diamino-5-fluoro-6-substituted quinazolines.



Scheme 2 Route of synthesis of 5-fluoro-2,4,6-triaminoquinazoline.

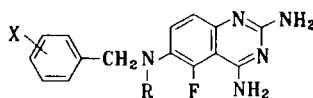
将 **5a** 和 **5b** 的混合物不加分离用氯化亚锡还原成 **6a** 和 **6b** 的混合物, 将此混合物与 4-氯(溴)苯甲醛缩合, 还原制得 I 和 V 的混合物, 然后经硅胶柱分离, 制得 V_{1,2} (见图 3), 经质谱与核磁共振谱确证其结构。本文共合成了 26 个化合物, 其理化数据见表 1。

将所合成的 26 个化合物进行了体外 L₁₂₁₀ 白血病细胞抑制试验和 18 种常见菌的抗菌试验^(7,8) (表 2), 其中 22 个化合物进行了小鼠体内伯氏疟原虫 (*P. berghei*) 抑制性治疗试验⁽⁹⁾ (表 3), 抗疟试验在 1 mg · kg⁻¹ 时 I₂, I₄, I₅, I₆, II₅ 和 II₆ 6 个化合物抑制率为 100%, 其中 I₅ 正在深入研究中。抗肿瘤试验对 L₁₂₁₀ 白血病细胞的抑制活性以 I₄ 最强, 优于 MTX。通过对 18 种常见菌的抗菌试验, 发现该类化合物仅对肺炎双球菌 (*D. pneumoniae*) 31002 的活性较好。5 位氟的引入对抗疟有增效作用, 明显优于 5 位氯和甲基的引入。



Scheme 3 Route of synthesis of 2,4-diamino-5-fluoro-8-substituted quinazolines.

Tab 1 Physical properties of title compounds



Compd	R	X	Formula	MPC	Yield %	Elemental analyses *
I ₁	H	H	C ₁₅ H ₁₄ FN ₅	229~231	60.2	C H F N
I ₂	H	4-F	C ₁₅ H ₁₃ F ₂ N ₅	246~248	50.4	C H F N
I ₃	H	2-Cl	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₅	204~206	66.2	C H Cl F N
I ₄	H	3-Cl	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₅	207~210	42.9	C H Cl F N
I ₅	H	4-Cl	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₅	220~222	57.6	C H Cl F N
I ₆	H	4-Br	C ₁₅ H ₁₃ BrFN ₅	227~229	62.3	C H Br F N
I ₇	H	3,4-OCH ₂ O	C ₁₆ H ₁₄ FN ₅ O ₂	206~208	65.5	C H F N
I ₈	H	3,4,5-(OCH ₃) ₃	C ₁₈ H ₂₀ FN ₅ O ₃	180~182	38.5	C H F N
II ₁	CHO	H	C ₁₆ H ₁₄ FN ₅ O	296~298	68.2	C H F N
II ₂	CHO	4-F	C ₁₆ H ₁₃ F ₂ N ₅ O	228~230	64.7	C H F N
II ₃	CHO	2-Cl	C ₁₆ H ₁₃ ClFN ₅ O	279~280	77.3	C H Cl F N
II ₄	CHO	3-Cl	C ₁₆ H ₁₃ ClFN ₅ O	278~280	66.7	C H Cl F N
II ₅	CHO	4-Cl	C ₁₆ H ₁₃ ClFN ₅ O • 1/3H ₂ O	241~243	58.8	C H Cl F N
II ₆	CHO	4-Br	C ₁₆ H ₁₃ BrFN ₅ O	240~241	53.6	C H Br F N
II ₇	CHO	3,4-OCH ₂ O-	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₃	266~268	56.3	C H F N
III ₁	NO	H	C ₁₅ H ₁₃ FN ₆ O • C ₂ H ₄ O ₂ **	164~166	41.5	C H F N
III ₂	NO	2-Cl	C ₁₅ H ₁₂ ClFN ₆ O • 1/2C ₂ H ₄ O ₂ **	147(dec.)	42.2	C H Cl F N
III ₃	NO	3-Cl	C ₁₅ H ₁₂ ClFN ₆ O	151~153	45.8	C H Cl F N
III ₄	NO	4-Cl	C ₁₅ H ₁₂ ClFN ₆ O • C ₂ H ₄ O ₂ ** • H ₂ O	93~95	54.7	C H Cl F N
III ₅	NO	4-Br	C ₁₅ H ₁₂ BrFN ₆ O • C ₂ H ₄ O ₂ **	79~81	60.2	C H Br F N
IV ₁	CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₆ FN ₅	138~140	28.3	C H F N
IV ₂	CH ₃	3-Cl	C ₁₆ H ₁₆ ClFN ₅	176~177	23.4	C H Cl F N
IV ₃	CH ₃	4-Cl	C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₅	184~186	31.8	C H Cl F N
IV ₄	CH ₃	4-Br	C ₁₆ H ₁₅ BrFN ₅	194~196	35.5	C H Br F N
V ₁		H	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₅	190~192		C H Cl F N
V ₂		H	C ₁₅ H ₁₃ BrFN ₅	202~204		C H Br F N

* Elemental analyses of all compounds are within 0.5% of the theory. ** C₂H₄O₂ = CH₃COOH

Tab 2 Antineoplastic and antibacterial activities of the title compounds

Compd	L ₁₂₁₀ Cell	<i>D. pneumoniae</i> *	Compd	L ₁₂₁₀ Cell	<i>D. pneumoniae</i> *
	IC ₅₀ (μg · ml ⁻¹)	(MIC μg · ml ⁻¹)		IC ₅₀ (μg · ml ⁻¹)	(MIC μg · ml ⁻¹)
I ₁	2.06 × 10 ⁻²	6.2	II ₇	1.66 × 10 ⁻²	>25
I ₂	9.63 × 10 ⁻²	12.5	III ₁	7.02 × 10 ⁻³	3.1
I ₃	3.05 × 10 ⁻²	3.1	III ₂	4.39 × 10 ⁻²	12.5
I ₄	9.86 × 10 ⁻⁴	3.1	III ₃	2.07 × 10 ⁻²	3.1
I ₅	2.91 × 10 ⁻²	6.2	III ₄	5.06 × 10 ⁻²	3.1
I ₆	1.41 × 10 ⁻²	3.1	III ₅	0.185	25
I ₇	7.80 × 10 ⁻²	6.2	IV ₁	6.02 × 10 ⁻³	1.6
I ₈	1.435	>25	IV ₂	2.96 × 10 ⁻³	3.1
II ₁	3.12 × 10 ⁻²	>25	IV ₃	3.69 × 10 ⁻²	3.1
II ₂	8.24 × 10 ⁻²	>25	IV ₄	6.86 × 10 ⁻³	1.6
II ₃	6.19 × 10 ⁻³	>25	V ₁	100	>25
II ₄	8.45 × 10 ⁻¹	>25	V ₂	100	>25
II ₅	8.77 × 10 ⁻²	>25	MTX	1.7 × 10 ⁻³	
II ₆	2.74 × 10 ⁻²	>25	TMP		12.5

* *Staphylococcus aureus*, *S. albus*; *Shigella flexeri*, *S. boydii*, *S. sonnei*; *Streptococcus faecalis*; *Escherichia coli*; *Proteus mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. morgani*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Aerobacter aerogenes*; *Klebsiella pneumoniae*; *Salmonella enteritidis*, *S. typhi*; *Citrobacter*; *Serratia marcescens*.

Tab 3 Antimalarial activities of the title compounds

Compd	Against <i>P. berghei</i>	Inhibition	Compd	Against <i>P. berghei</i>	Inhibition
	in mice (mg · kg ⁻¹ × 4 d)	%		in mice (mg · kg ⁻¹ × 4 d)	%
I ₁	20	100	II ₄	20	100
	5	100		5	100
	1	0		1	78.6
I ₂	20	100	II ₅	20	100
	5	100		5	100
	1	100		1	100
I ₃	20	100	II ₆	20	100
	5	83		5	100
				1	100
I ₄	20	100	II ₇	20	100
	5	100		5	76.8
	1	100			
I ₅	20	100	III ₁	20	100
	5	100		5	100
	1	100		1	47.5
I ₆	20	100	III ₂	20	98.8
	5	100		5	93.5
	1	100			
I ₇	20	100	III ₃	20	100
	5	96.4		5	99.5
				2.5	93.8
I ₈	20	86.5	III ₄	20	100
	5	9.1		5	100
				1	83
II ₁	20	100	III ₅	20	100
	5	0		5	100
				2.5	94
II ₂	20	100	V ₁	100	0
	5	100		20	
	1	96.8			
II ₃	20	100	V ₂	100	0
	5	0		20	

实 验 部 分

熔点用毛细管法测定,温度未校正;核磁共振仪为 PE-R32 90 MHz, TMS 为内标,质谱仪为 Varian MAT 212 型,元素分析采用 Carlo Erba 1106 型仪器测定。

2,6-二氟苄腈(3)

将 2,6-二氯苄腈(2) 16 g(0.093 mol), 无水 KF 12 g(0.206 mol), DMSO 40 ml 和苯 80 ml 置反应瓶中,回流带水(去除 DMSO 和 KF 吸收的水份),蒸去苯后升温到 145℃ 2 h, 155℃ 2 h, 185℃ 3 h。冷却,滤去固体,水蒸汽蒸馏,分出油层,减压蒸馏,收集 75~76℃/1333.2 Pa(10 mmHg)馏出物 9 g, 收率 70%, 含量 99%(气相归一法)。(bp 114~115℃/25 mmHg, 含量 97%)⁽⁵⁾。

2,4-二氨基-5-氟噻唑啉(4)

将 2,6-二氟苄腈(3) 5.3 g(0.038 mol), 碳酸胍 9.2 g(0.051 mol) 和 DMA 100 ml 置反应瓶中,在 140~142℃ 反应 5 h, 减压蒸去大部分 DMA, 冷却, 滤集, 水洗, 用 70% 乙醇重结晶得白色针晶 5 g, 收率 73.8%, mp 249~250℃(mp 249~251℃)⁽⁶⁾。

2,4-二氨基-5-氟-6-硝基噻唑啉(5a)

将发烟 HNO₃ 23 ml(0.51 mol) 置反应瓶中, 冰浴冷却, 在 15℃ 以下滴入浓 H₂SO₄ 23 ml(0.43 mol), 搅拌均匀, 在 3~8℃ 以下徐徐加入 4.11 g(0.062 mol), 加完后在室温搅拌 18 h, 倒入冰水中, 用 NaOH 液碱化, 过滤, 水洗至中性, 干燥得 5a 和 5b 混合物 11 g。用 DMA 重结晶分离得黄色结晶 5a 6.5 g, 收率 47.1%, mp > 300℃。元素分析 C₈H₆FN₅O₂, 理论值%: C 43.05, H 2.69, N 31.39, F 8.52; 实验值%: C 43.36, H 2.59, N 30.98, F 8.38。¹HNMR(DMSO-d₆) δ ppm: 6.83(2H, s, NH₂), 6.97(H, dd, J_{HH} = 8.8 Hz, J_{HF} = 1.2 Hz, 8-H), 7.55(2H, s, NH₂), 8.05(1H, t, J_{HF} = J_{HH} = 8.8 Hz, 7-H)。

5-氟-2,4,6-三氨基噻唑啉(6a)

将氯化亚锡 8.9 g(0.0395 mol) 和 HCl 43 ml 置反应瓶中, 搅拌溶解, 在 35℃ 以下徐徐加入 5a 2.5 g(0.0112 mol), 加完后在室温搅拌 18 h, 冷至 0℃, 滤干, 滤饼用氨水碱化到 pH 9, 过滤, 水洗到中性, 再溶于水 200 ml 中, 滤去不溶物, 浓缩得黄色结晶 6a 2.1 g, 收率 97.2% mp 220℃(dec)。¹HNMR(DMSO-d₆) δ ppm: 5.12(2H, s, NH₂), 6.80(2H, s, NH₂), 7.23(2H, s, NH₂), 6.91~7.30(2H, m, 7, 8-H)。MS m/z: 193。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(3-氯苄基)氨基]噻唑啉(I₄)

将 6a 0.3 g(0.0015 mol), 间氯苯甲醛 0.3 g(0.0022 mol) 和无水乙醇 10 ml 置反应瓶中, 回流搅拌 6 h, 冷却, 滤集, 得黄色固体 0.29 g, 加入无水乙醇 20 ml 置反应瓶中, 加热回流, 徐徐加入 NaBH₄ 0.29 g(0.0075 mol), 加完后回流搅拌 3 h, 减压蒸乙醇至干, 水洗到中性, 干燥, 乙醇重结晶得黄色粒状结晶 0.21 g, 收率 42.9%, mp 207~210℃。¹HNMR(DMSO-d₆) δ ppm: 4.35(2H, d, J = 5.8 Hz, CH₂), 5.68(3H, ss, 6-NH, NH₂), 6.70~7.95(8H, m, 7, 8-H, Ph-4H, NH₂)。

I_{1~3} 和 I_{5~6} 按此法制备。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(3,4-亚甲二氧基苄基)氨基]噻唑啉(I₇)

6a 2.5 g(0.013 mol), 胡椒醛 3.2 g(0.018 mol) 和乙醇 50 ml 加热回流 12 h, 冷却, 过滤得黄色固体 3.8 g, 将此固体置反应瓶中, 加醋酸 90 ml, 再加 10% Pd-C 0.32 g, 室温通 H₂ 搅拌

8 h, 滤去 Pd-C, 减压蒸去溶剂, 氨水碱化, 水洗至中性, 乙醇重结晶得黄色粒状结晶 2.79 g, 收率 65.6%, mp 206~208°C。

I₈ 按此法制备。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(N-甲酰基-3-氯苄基)氨基]喹唑啉(II₄)

I₄ 0.85 g (0.0027 mol) 和甲酸 10 ml 置反应瓶中, 加热回流 4 h, 蒸去甲酸, 用 10% NaOH 液碱化, 滤干, 水洗至中性, 乙二醇甲醚重结晶得白色结晶 0.62 g, 收率 66.7%。mp 278~280°C, ¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.82(2H, s, CH₂N), 6.18(2H, s, NH₂), 6.85~6.35(8H, m, Ph-4H, 7,8-H, NH₂), 8.25(1H, ss, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CH}$)。MS m/z: 345, 347。

II_{1~3} 和 II_{5~6} 按此法制备。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(N-甲酰基-3,4-亚甲二氧基苄基)氨基]喹唑啉(II₇)

I₇ 1 g (0.003 mol) 和甲酸 6.5 ml 置反应瓶中, 搅拌溶解, 在 15°C 以下滴入醋酐 2.1 ml, 室温搅拌 4 h, 加入水 10 ml, 用 10% NaOH 液碱化, 滤干, 水洗至中性, 乙二醇甲醚重结晶得白色结晶 0.6 g, 收率 56.3%, mp 266~268°C。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(N-亚硝基-3-氯苄基)氨基]喹唑啉(III₁)

I₁ 1 g (0.0031 mol) 和 50% 醋酸 25 ml 置反应瓶中, 加热溶解, 冷到 10°C, 搅拌下徐徐加入溶有 NaNO₂ 0.5 g (0.0072 mol) 的水溶液 3.7 ml, 在 10°C 以下反应 15 h, 氨水碱化, 过滤, 水洗至中性, 加入大量乙醇使溶解, 脱色过滤, 减压浓缩, 放冰箱中过夜, 过滤, 干燥得浅肉色粉末 0.5 g, 收率 45.8%, mp 151~153°C (dec), ¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 5.18(2H, ss, CH₂), 6.30(2H, s, NH₂), 6.89~7.10(8H, m, 7,8-H, NH₂, Ph-4H)。MS m/z: 346, 348。

III_{1~2} 和 III_{4~5} 按此法制备。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(N-甲基-3-氯苄基)氨基]喹唑啉(IV₂)

将 KBH₄ 12 g (0.22 mol), 无水 AlCl₃ 30 g (0.22 mol) 和 THF 400 ml 置反应瓶中, 室温搅拌 2 h, 再滴入 THF, 收集 90°C 以上馏出液。

将 II₄ 1 g (0.0028 mol) 加到上述 THF 液中 (500 ml), 回流搅拌 3 h, 冷至 10°C 以下加入 10% HCl 4 ml, 再加入 10% NaOH 液 10 ml, 室温下搅拌 7.5 h, EtOAc 20 ml 萃取, 分去碱层, 用饱和 NaCl 溶液洗到中性, 无水 MgSO₄ 干燥, 蒸去 THF, 乙醇重结晶二次得黄色固体 0.22 g, 收率 23.4%, mp 176~177°C, ¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.65(3H, s, CH₃), 3.92(2H, s, CH₂), 4.16(2H, s, NH₂), 5.87(2H, s, NH₂), 6.80~7.45(6H, m, 7,8-H, Ph-4H)。

IV₁ 和 IV_{3~4} 按此法制备。

2,4-二氨基-5-氟-6-[(4-氯苄基)氨基]喹唑啉(I₅)和 2,4-二氨基-5-氟-8-[(4-氯苄基)氨基]喹唑啉(V₁)的制备与分离

将 5a 和 5b 的混合物 5 g 按 6a 的制备方法制得 6a 和 6b 的混合物 4.2 g, 然后按 I₅ 的制备方法制得 I₅ 和 V₁ 的混合物 2.4 g, 将此混合物溶于乙醇 100 ml 中, 加入硅胶 25 g, 搅匀后凉干, 装柱, 用丙酮 5 l 洗脱, 浓缩得 V₁ 0.45 g, mp 190~192°C, ¹HNMR (DMSO-d₆) δ ppm: 4.60(2H, d, CH₂), 6.90(2H, s, NH₂), 5.85(1H, t, NH), 6.05(2H, s, NH₂), 7.30(4H, Ph-4H, AB 体系), 6.15~6.60(2H, m, 6,7-H)。MS m/z: 317, 319。

V₂ 按此法制备。

硅胶柱再用甲醇 5 l 洗脱, 浓缩得 I₅, 用乙醇重结晶得 1.5 g, mp 220~222°C, 分析结果同 I₅。

参 考 文 献

- 1 蒙小英,等. 2,4-二氨基-5-甲基-6-取代苄氨基喹唑啉的合成及其抗疟和抗肿瘤作用. 药学报 1989;24:578.
- 2 蒙小英,等. 2,4-二氨基-5-甲基-6-(N-甲基取代苄氨基)喹唑啉的合成及其抗肿瘤和抗菌活性. 同上 1991;26:383.
- 3 刘进前,等. 2,4-二氨基-5-氯-6-取代苄氨基喹唑啉类化合物的合成及其抗疟、抗肿瘤和抗菌活性. 同上 1991;26:821.
- 4 Shell Research Ltd. Cyano Compounds. Brit 862,937(1961); CA 1962;56:P423g.
- 5 Tukuyama Soda Co. Fluorobenzonitriles. JP6,072,850(1985); CA 1985;103:71074h.
- 6 Hynes JB, et al. Direct synthesis of 2,4-diaminoquinazoline from 2-fluorobenzonitriles. J Heterocycl Chem 1988;25:1173.
- 7 严惠芳,等. 66个喹唑啉和嘧啶衍生物体外抗肿瘤活性. 医药工业 1988;19:396.
- 8 Goto S, et al. *In vitro* evaluation of enduracidin, a new peptide antibiotic substance. J Antibiot (Tokyo) 1968;21:119.
- 9 张秀平,等. 疟疾防治药物的研究 I. 2,4-二氨基-5-取代嘧啶衍生物的合成及其抗疟作用. 药学报 1980;15:711.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF 2,4-DIAMINO-5-FLUORO-6-SUBSTITUTED BENZYLAMINO QUINAZOLINES

XY Meng, JQ Liu, XP Zhang, XH Chen, AZ Yu and ZR Dai

(Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437)

ABSTRACT The title compounds were synthesized by condensation of 5-fluoro-2,4,6-triaminoquinazoline (**6a**) with various substituted benzaldehydes to produce the corresponding Schiff bases, followed by reduction. II and III were obtained by formylation and nitrosation of I, respectively, IV were obtained by reduction of II.

Primary screening for suppressive therapeutic effects against *P. berghei* in mice showed that six of the twenty-two compounds produced 100% suppression when administered orally at dose of 1 mg • kg⁻¹. All compounds exhibited potent activity against L₁₂₁₀ cell *in vitro*. Among them I₄ was more active than MTX. A number of compounds showed moderate activities against *Diplococcus pneumoniae* in *in vitro* tests.

Key words Aminoquinazolines; 5-Fluoro-2,4,6-triaminoquinazoline; Antimalarial activity; Antineoplastic activity; Antibacterial activity